

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



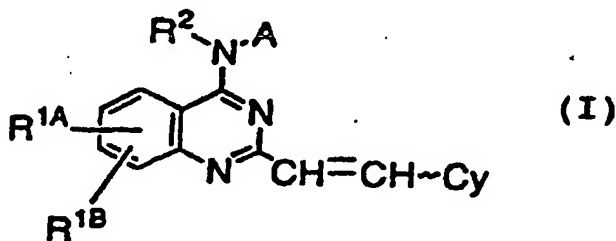
<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/505, C07D 239/94, 417/04, 407/06 // (C07D 417/04, 213:00, 239:00) (C07D 417/04, 217:00, 239:00) (C07D 407/06, 239:00, 317:00) (C07D 407/06, 239:00, 319:00)</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO99/09986</p> <p>(43) 国際公開日 1999年3月4日 (04.03.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03711</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月21日 (21.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/225963 1997年8月22日 (22.08.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 上野公久(UENO, Kimihisa)[JP/JP] 日下英昭(KUSAKA, Hideaki)[JP/JP] 上坂範明(UESAKA, Noriaki)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) 野本裕二(NOMOTO, Yuji)[JP/JP] 〒411-0942 静岡県駿東郡長泉町中土狩557 Shizuoka, (JP) 高崎浩太郎(TAKASAKI, Kotaro)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩666-27 Shizuoka, (JP)</p>	<p>吉田美穂(YOSHIDA, Miho)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-11 Shizuoka, (JP) 矢野浩史(YANO, Hiroshi)[JP/JP] 〒411-0942 静岡県駿東郡長泉町中土狩343-1 Shizuoka, (JP) 中西 聡(NAKANISHI, Satoshi)[JP/JP] 〒222-0002 神奈川県横浜市港北区師岡町279-241 Kanagawa, (JP) 松田 譲(MATSUDA, Yuzuru)[JP/JP] 〒184-0014 東京都小金井市貫井南町1-22-7 Tokyo, (JP) 鈴木千春(SUZUKI, Chiharu)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-115 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: 4-AMINOQUINAZOLINE DERIVATIVES

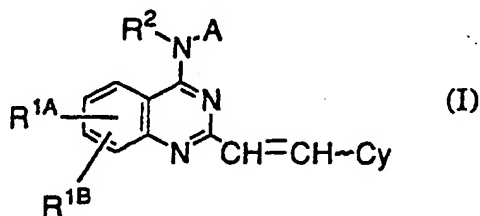
(54)発明の名称 4-アミノキノゾリン誘導体

(57) Abstract

Insulin secretion promoters which contain as the active ingredient 4-aminoquinazoline derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof wherein R^{1A} and R^{1B} are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogeno, nitro, $-NR^3R^4$ (wherein R^3 and R^4 are the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl), etc., or R^{1A} may form together with R^{1B} adjacent thereto $-O-(CH_2)_nO-$ (wherein n is 1 or 2); Cy represents optionally substituted aryl; R^2 represents hydrogen or optionally substituted lower alkyl; and A represents hydrogen or optionally substituted lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, etc., or R^2 and A may form together with the nitrogen atom adjacent thereto an optionally substituted heterocycle.



本発明は、式 (I)



[式中、 R^{1A} および R^{1B} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素または低級アルキルを表す)、等を表すかまたは R^{1A} と隣接する R^{1B} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は1または2を表す)を表し、 Cy は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^2 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル等を表すか、 R^2 と A が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を表す]で表される4-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

4-アミノキナゾリン誘導体

技術分野

本発明は、4-アミノキナゾリン誘導体を有効成分とするインスリン分泌促進剤および糖尿病治療剤に関する。また、本発明は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用および好適な血糖降下作用を有し、糖尿病治療剤として有用な4-アミノキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

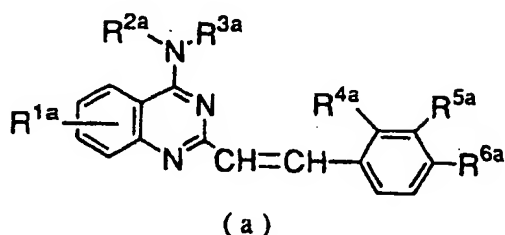
糖尿病は、血糖値が不適切に高まり、異常なインスリン分泌や様々な代謝および血管系の異常によって特徴付けられる状態である。この状態で種々の治療の効果がないかまたは未治療のまましていると、高血糖に起因する動脈や神経の障害のため深刻な合併症が生じる。そのため、血糖値を低下させるための手段が非常に長期にわたり研究されている。

糖尿病の中でもインスリン非依存性糖尿病患者においては、血糖コントロールは、血糖値を低下させる運動療法と薬物の組み合わせにより行うことができる。薬物としては、経口血糖低下剤の一つとしてインスリン分泌促進剤が現在臨床で広く用いられている。しかしながら、現在市販されているインスリン分泌促進剤は、グルコース濃度非依存的なインスリン分泌を起こすため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こすか、あるいは十分な血糖コントロールを為し得ない程度の改善しかもたらさないため、満足できるものではない。従って、血糖値に応じたインスリン分泌を引き起こすことにより、低血糖を引き起こす危険性が少なく、インスリン分泌促進剤として

糖尿病患者の血糖管理に有効なものが望まれている。

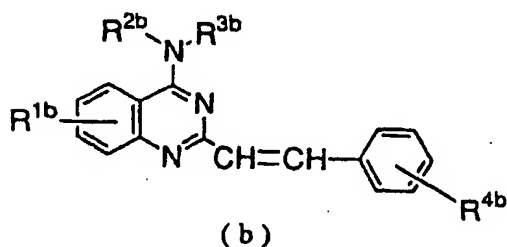
2-スチリル-4-アミノキナゾリン誘導体としては、例えば以下のものが知られている。

(a) ソ連特許 4 6 1, 6 2 1 号は、以下の化合物およびその塩が抗炎症剤として有用であることを開示している。



(式中、 R^{1a} は水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、 R^{2a} は水素、低級アルキル等を表し、 R^{3a} はフェニル等を表し、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は水素、ハロゲン、ニトロ等を表す)

(b) 特開昭 4 7 - 2 9 2 7 号公報は、以下の化合物およびその酸付加塩が抗炎症剤として有用であることを開示している。



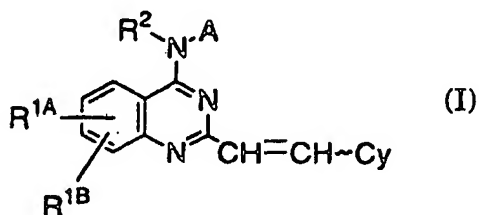
(式中、 R^{1b} は水素、低級アルキル、低級アルコキシ等を表し、 R^{2b} および R^{3b} は同一または異なって水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル等を表し、 R^{4b} は水素、ハロゲン、低級アルキル

または低級アルコキシを表す)

発明の開示

本発明の目的は、4-アミノキナゾリン誘導体を有効成分とするインスリン分泌促進剤および糖尿病治療剤を提供することにある。

本発明は、式 (I)



[式中、 R^{1A} および R^{1B} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素または低級アルキルを表す)、 $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は低級アルキルを表す)、 $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は低級アルキルを表す)、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって水素、低級アルキルまたはアラルキルを表す)、低級アルコキシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1A} と隣接する R^{1B} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は1または2を表す)を表し、 Cy は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^2 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルま

たは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、 R^2 とAが隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を表す]で表される4-アミノキナゾリン誘導体[以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である]またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤に関する。

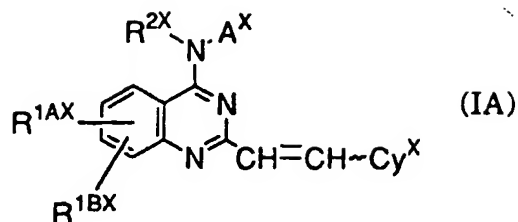
また、本発明は、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

また、本発明は、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる糖尿病の予防または治療方法およびインスリン分泌不全もしくはインスリンの感受性の低下に起因する病態の予防または治療方法に関する。

また、本発明は、糖尿病の予防または治療およびインスリン分泌不全もしくはインスリンの感受性の低下に起因する病態の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、糖尿病の予防または治療およびインスリン分泌不全もしくはインスリンの感受性の低下に起因する病態の予防または治療のための化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

さらに、本発明は、式(IA)



[式中、 R^{1AX} および R^{1BX} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)、 $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、低級アルコシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1AX} と隣接する R^{1BX} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は前記と同義である) を表し、① R^{1AX} および R^{1BX} がともに水素以外るとき、あるいは R^{1AX} が水素かつ R^{1BX} が $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)、 $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、低級アルコシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1AX} と隣接する R^{1BX} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は前記と同義である) を表す場合：

Cy^X は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{2X} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A^X は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換も

しくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルまたは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、 R^{2X} と A^X が隣接する窒素原子といっしょになって置換もしくは非置換の複素環基を表し、

② R^{1AX} および R^{1BX} がともに水素を表すか、あるいは R^{1AX} が水素かつ R^{1BX} が低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたは $-NR^3 R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同義である) を表す場合：

i) Cy^X が置換フェニル [該置換フェニルは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシおよび $-NR^9 R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) から選ばれる同一または異なって 1 ~ 3 の基で置換され、かつそのうち少なくとも 1 つは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシまたは $-NR^9 R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) で置換される] またはフェニルを除く置換または非置換のアリール [該置換アリールは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシおよび

—NR⁹R¹⁰（式中、R⁹ およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である）から選ばれる同一または異なって1～3の基で置換される]を表せば、

R^{2x}は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、A^xは水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルまたは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、R^{2x}とA^xが隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を表し、

ii) Cy^xが置換または非置換のフェニル（該置換フェニルは、非置換の低級アルキル、非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる同一または異なって1～3の基で置換される）を表せば、

R^{2x}は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、A^xは置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換アラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表す]で表される4-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

式(I)および式(IA)の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、シクロアルキル低級アルキル、複素環低級アルキルおよび不飽和複素環低級アルキルの低級アルキル部分としては、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブ

ロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられ、アラルキルのアルキレンは、前記の低級アルキル部分から水素原子を除いた基を表し、低級アルカノイルとしては、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～9の、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイルなどが挙げられる。シクロアルキルおよびシクロアルキル低級アルキルのシクロアルキル部分としては、炭素数3～8の炭素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子が挙げられる。

アリアルおよびアラルキルのアリアル部分としては、フェニル、ナフチルおよびアントリルが挙げられる。複素環基および複素環低級アルキルの複素環基部分としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基が挙げられ、芳香族複素環基としては、例えばビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリルなどが挙げられ、脂環式複素環基としては、例えばピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリルな

どが挙げられる。不飽和複素環低級アルキルの不飽和複素環基部分としては、上記芳香族複素環基の他、例えばピロリニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニルなどが挙げられる。隣接する窒素原子と一緒にになった複素環基としては、例えばピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリルなどが挙げられる。

低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アラルキルのアルキレン部分および低級アルコキシの置換基としては、置換数 1～3 の同一または異なって低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノなどが挙げられる。置換基の定義において、モノあるいはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、低級アルコキシ、ハロゲンおよび低級アルコキシカルボニルは、それぞれ前記と同義である。

アリールおよびアラルキルのアリール部分ならびに複素環基、複素環低級アルキルおよび不飽和複素環低級アルキルの複素環部分の置換基としては、置換数 1～3 の同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、ア

ラルキル、隣接する置換基が一緒になって $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基などが挙げられる。置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、アリール、アラルキルおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。低級アルキルおよび低級アルコキシの置換基としては、置換数 1～3 の同一または異なって低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、脂環式複素環基などが挙げられ、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび脂環式複素環基は、それぞれ前記と同義である。アリールの置換基としては、置換数 1～3 の同一または異なって低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、複素環基などが挙げられ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび複素環基は、それぞれ前記と同義である。置換複素環基の置換基としては、置換数 1～3 の同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、アラルキル、置換もしくは非置換の複素環基などが挙げられる。置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、アリール、アラルキルおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。低級アルキルおよび

低級アルコキシの置換基としては、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、脂環式複素環基などが挙げられ、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび脂環式複素環基は、それぞれ前記と同義である。アリールおよび複素環基の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、複素環基などが挙げられ、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび複素環基は、それぞれ前記と同義である。

隣接する窒素原子と一緒にあった複素環基の置換基としては、置換数 1 ～ 3 の同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、アラルキル、置換もしくは非置換の複素環基などが挙げられる。置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、アリール、アラルキルおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。低級アルキルおよび低級アルコキシの置換基としては、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、脂環式複素環基などが挙げられ、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび脂環式複素環基は、それぞれ前記と同義である。アリールおよび複素環基の置換基としては、

低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、複素環基などが挙げられ、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノおよび複素環基は、それぞれ前記と同義である。

化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどのアンモニウム塩、モルホリン付加塩、ピペリジン付加塩などの有機アミン付加塩などが挙げられる。

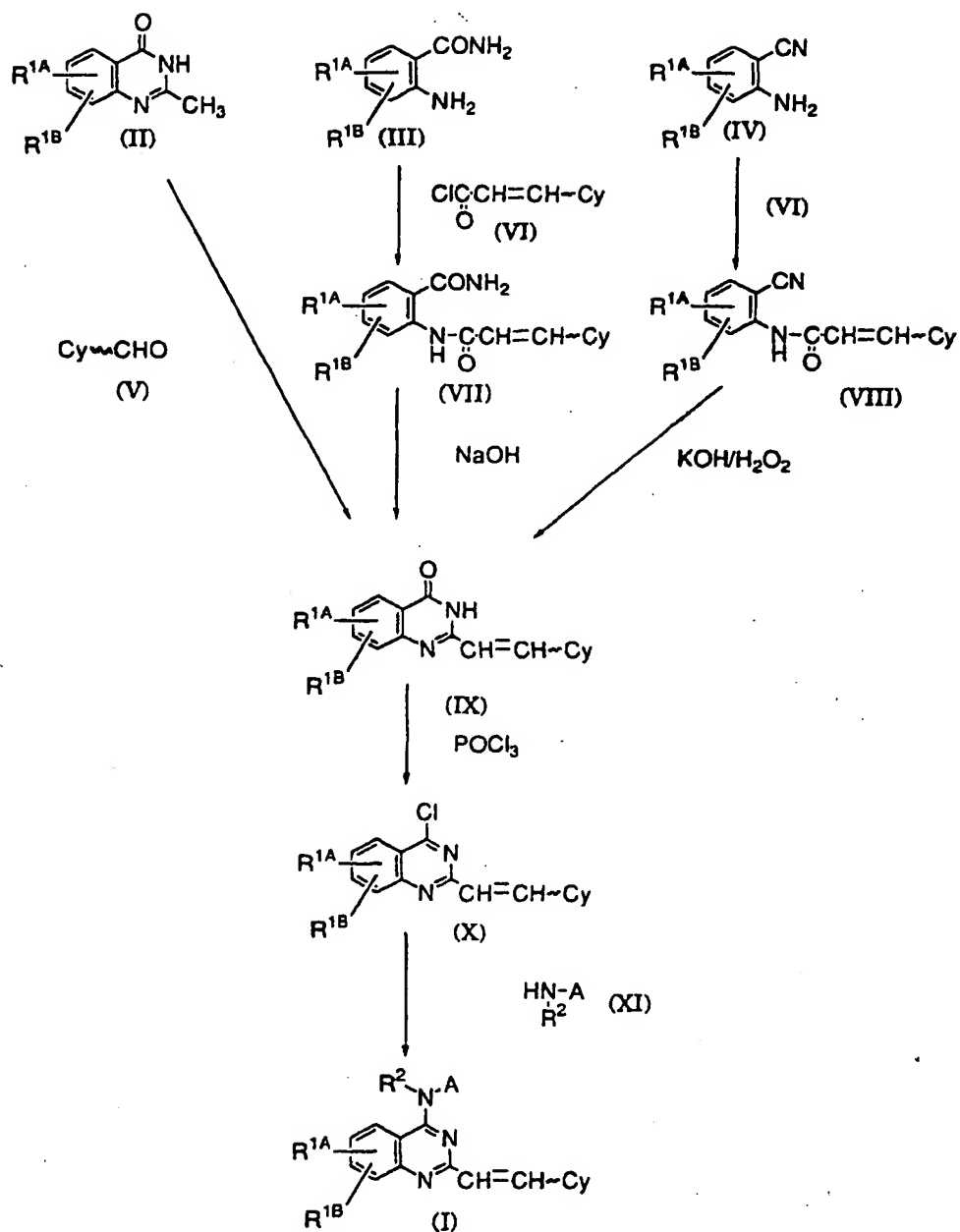
次に、化合物（I）の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段に付すことにより容易に実施することができる。

化合物（I）は、以下に示す一連の反応により製造することができる。

製造法 A :

化合物（I）は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 R^2 、AおよびCyは前記と同義である)

化合物(X)は、2-スチリル-4-キナゾリノン誘導体

(IX)を、無溶媒でもしくは1,2-ジクロロエタンなどの不活性溶媒中、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、無溶媒の場合

は室温～用いるクロロ化剤の沸点の間の温度で、オキシ塩化リン、塩化チオニルなどのクロロ化剤で1～24時間処理することにより得ることができる。このとき、必要によりジメチルアニリン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミンを共存させてもよい。次いで、化合物(I)は、化合物(X)と1当量～過剰量のアミン(XI)とを、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、必要によりN，N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、数時間～数日間、好ましくは5～48時間反応させることにより得ることができる。

2-スチリル-4-キナゾリノン誘導体(IX)は、化合物

(II)、化合物(VII)もしくは化合物(VIII)から、または公知の方法(ドイツ特許2135172号、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー、82巻、3152頁、1960年など)に従って製造することができる。

化合物(IX)は、アメリカ特許3,970,648号などに記載の化合物(II)と市販のもしくは公知の方法により製造することができるアルデヒド(V)とを、無水酢酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの溶媒中、必要により1～10当量の酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウムなどの存在下、またはアルコール、N，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、1～10当量のナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドまたはピペリジンなどの有機アミン存在下、100～200℃の間の温度で、1～48時間反応させることにより得ることができる。好ましくは、化合物(IX)は、化合物(II)と2

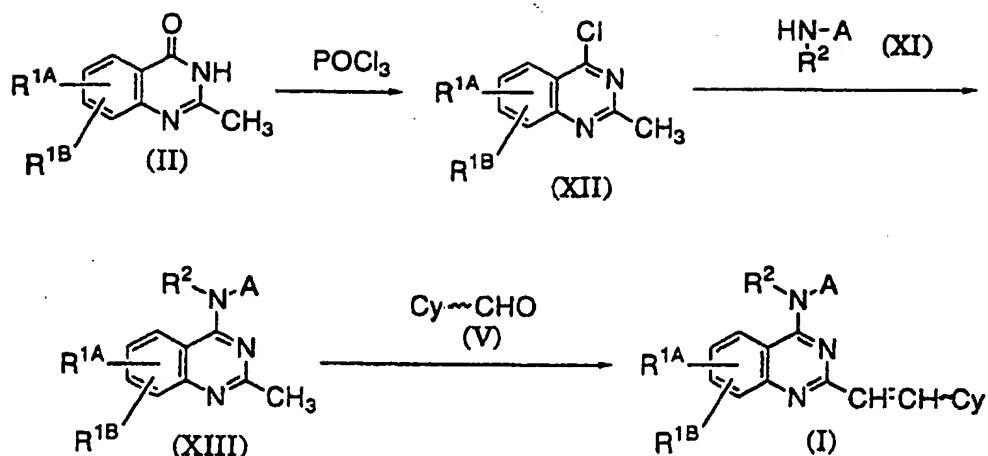
～5当量の化合物(V)とを、酢酸中、2～5当量の酢酸アンモニウム存在下、100℃～酢酸の沸点の間の温度で、1～48時間反応させることにより得ることができる。

また、化合物(IX)は、化合物(III)あるいは化合物

(IV)と市販のもしくは公知の方法により製造することができる化合物(VI)とを、ピリジンなどの溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン存在下、0℃～室温の間の温度で、1～24時間反応させて化合物(VII)あるいは化合物(VIII)を得、次いで、化合物(VII)の場合は10～30%の水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水溶液中、必要によりエタノールなどのアルコール存在下、70℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で1～24時間加熱することにより得ることができ、化合物(VIII)の場合は、1～10当量の水酸化カリウムなどの存在下、過酸化水素水溶液中、必要によりエタノールなどのアルコール存在下、70～100℃の間の温度で1～10時間加熱することにより得ることができる。

製造法B:

化合物(I)は、ソ連特許461,621号に記載の方法あるいはそれに準じて、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 R^2 、 A および Cy は前記と同義である)

化合物(XII)は、製造法Aにおける化合物(IX)から化合物(X)を得る方法と同様にして、化合物(II)をクロロ化剤で処理することにより得ることができる。化合物(XIII)は、製造法Aにおける化合物(X)から化合物(I)を得る方法と同様にして、化合物(XII)とアミン(XI)とを反応させることにより得ることができる。次いで、化合物(I)は、化合物

(XIII)と化合物(V)とを、酢酸、無水酢酸などの溶媒中、ピペリジンなどの塩基存在下、 $120 \sim 200^\circ\text{C}$ の間の温度で、 $1 \sim 48$ 時間反応させることにより得ることができる。この場合、化合物(V)は、化合物(XIII)に対して、 $2 \sim 5$ 当量(モル比)使用される。

ここで得られる化合物(I)の一部は、これを合成中間体としてさらに新たな誘導体(I)に導くこともできる。

例えば化合物(I)のうち $\text{R}^{1\text{A}}$ または $\text{R}^{1\text{B}}$ がアミノである化合物(Ia)は、化合物(I)のうち $\text{R}^{1\text{A}}$ または $\text{R}^{1\text{B}}$ がニトロである化

合物 (I b) を、酢酸あるいは濃塩酸中またはこれらとエタノールなどの有機溶媒との混合溶媒中、3～10当量、好ましくは3～5当量の亜鉛、スズ、鉄、二塩化スズなどの還元剤存在下、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、0.5～24時間、好ましくは1～5時間処理することにより、あるいは化合物 (I b) を、メタノール、エタノールなどの有機溶媒と水との混合溶媒中、3～10当量、好ましくは3～5当量の二チオン酸ナトリウムなどの還元剤存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、0.5～24時間、好ましくは1～5時間処理することにより、あるいは化合物 (I b) を、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中、0.1～1重量%、好ましくは0.1～0.2重量%の5%パラジウム-カーボン存在下、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間、好ましくは1～5時間、1～5気圧、好ましくは1～2気圧の水素ガス雰囲気にならすことにより、あるいは化合物 (I b) を、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～2当量の水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤存在下、0℃～室温の間の温度で、1～24時間、好ましくは1～5時間処理することにより得ることができる。

化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} が $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である) である化合物 (I c) は、化合物 (I a) と1～2当量のカルボン酸 R^5CO_2H (式中、 R^5 は前記と同義である) から誘導される酸ハロゲン化物、酸無水物または混合酸無水物とを、1～2当量のトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより、あるいは化合物 (I a) と1～5当量、好ましく

は 1 ～ 3 当量のカルボン酸 R^5CO_2H (式中、 R^5 は前記と同義である) とを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量の N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの縮合剤存在下、さらに 1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量のピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0℃～室温の間の温度で、1 ～ 24 時間、好ましくは 1 ～ 4 時間反応させることにより得ることができる。

化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} が $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である) である化合物 (Id) は、化合物

(Ia) と 1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 2 当量の相当するアルキルスルホニルクロライド (メタンスルホニルクロライドなど) またはアルキルスルホン酸無水物とを、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 2 当量のトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基などの塩基存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1 ～ 24 時間、好ましくは 2 ～ 8 時間反応させることにより得ることができる。

化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} が $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) である化合物

(Ie) は、化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} が $-CO_2H$ である化合物 (If) を、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、1 当量～溶媒量の塩化チオニルなどのハロゲン化剤で、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、あるいは溶媒量のハロゲン化剤で、ハロゲン化剤の沸点で、0.5 ～ 6 時間、好ましくは 1 ～ 3 時間処理することにより得られる酸ハロゲン化物、もしくは

は化合物 (I f) と 1 ～ 2 当量のクロロ炭酸エチルなどとを、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、0℃～室温の間の温度で、0.5 ～ 6 時間、好ましくは 1 ～ 2 時間反応させることにより得られる混合酸無水物と、1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量の $\text{HN R}^7 \text{ R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) とを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量のピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0℃～室温の間の温度で、1 ～ 24 時間、好ましくは 1 ～ 4 時間反応させることにより得ることができる。あるいは、化合物 (I e) は、化合物 (I f) と 1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量の $\text{HN R}^7 \text{ R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) とを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量の N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの縮合剤存在下、さらに 1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 3 当量のピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0℃～室温の間の温度で、1 ～ 24 時間、好ましくは 1 ～ 4 時間反応させることにより得ることもできる。

化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} がホルミル以外の低級アルカノイルである化合物 (I g) は、化合物 (I) のうち R^{1A} または R^{1B} がハロゲン、好ましくはヨウ素である化合物 (I h) と 1 ～ 5 当量、好ましくは 1 ～ 2 当量の相当するトリアルキル (1-アルコキシアルケニル) スズとを、N, N-ジメチルホルムアミド、テト

ラヒドロフランなどの不活性溶媒中、0.1～1当量、好ましくは0.1～0.2当量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウムなどの触媒存在下、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～12時間、好ましくは1～4時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I)のうちCy中にヒドロキシメチル部分を有する化合物(Ii)は、Cy中に低級アルコキシカルボニル部分を有する化合物(Ij)を、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などの溶媒中、1～10当量、好ましくは1～3当量の水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で、0℃～室温の間の温度で、1～24時間、好ましくは1～3時間還元することにより得ることができる。また、化合物(Ii)は、Cy中に低級アルコキシ部分を有する化合物(Ik)を、ジクロロエタン、ベンゼン、シクロヘキサンなどの不活性溶媒中、塩化アルミニウムまたはジエチルアルミニウムなどのルイス酸存在下、またはトリフルオロ酢酸、臭化水素酸のような強酸中、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～48時間処理することにより得ることもできる。

化合物(I)のうちCy中にモノあるいはジ低級アルキルアミノメチル部分もしくは隣接する窒素原子と一緒にあった複素環メチル部分を有する化合物(I m)は、化合物(Ii)と1～10当量、好ましくは1～2当量の塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどとを、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、必要により1～10当量、好ましくは1～3当量のピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃～室温の間の温度で、1～48時間、好ましくは1

～10時間反応させることによりヒドロキシル基が適当な脱離基で保護された化合物(I i)を得、次いで得られた保護体と1～10当量、好ましくは1～5当量の相当するモノあるいはジ低級アルキルアミンもしくは複素環アミンとを、メタノール、エタノール、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で、あるいは必要により密封容器(封管など)を用いて室温～150℃の間の温度で、1～24時間、好ましくは5～12時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I)のうちCy中にハロゲンメチル部分を有する化合物(I n)は、化合物(I i)を、無溶媒もしくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、1当量～溶媒量の塩化チオニルなどのハロゲン化剤で、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間、好ましくは1～10時間処理するか、あるいは化合物(I i)を、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、1～3当量のハロゲン化リチウムおよび1～3当量のコリジンなどの塩基存在下、1～3当量の塩化メタンスルホニルなどで、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃～室温の間の温度で、1～24時間、好ましくは3～12時間処理することにより得ることができる。

化合物(I m)は、化合物(I n)と1～10当量、好ましくは1～5当量の相当するモノあるいはジ低級アルキルアミンもしくは複素環アミンとを、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、1～10当量、好ましくは1～5当量の炭酸カリウム、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、室温～用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で、1～24時間、好ましくは3～8時間反応させることにより得ることもでき

る。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、シリカゲルを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどの各種クロマトグラフィーなどに付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

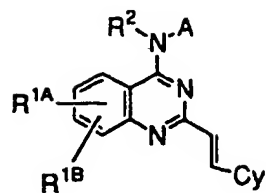
化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させ単離すればよい。

化合物（I）には、種々の立体異性体が存在することがあるが、これらも本発明の概念に全て包含される。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

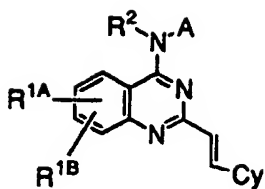
上記製造法によって得られる化合物（I）の具体例を第1表に示す。

第1表



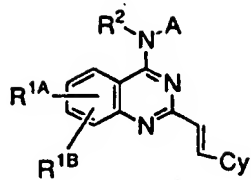
化合物番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
1	6, 7 - OCH ₃		
2	6, 7 - OCH ₃		
3	6, 7 - OCH ₃		
4	6, 7 - OCH ₃		
5	6, 7 - OCH ₃		
6	6, 7 - OCH ₃		
7	6, 7 - OCH ₃		
8	6, 7 - OCH ₃		

第1表つづき



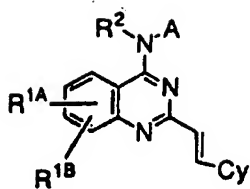
化合物番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
9	6, 7 - OCH ₃		
10	6, 7 - OCH ₃		
11	6, 7 - OCH ₃		
12	6, 7 - OCH ₃		
13	6, 7 - OCH ₃		
14	6, 7 - OCH ₃		
15	6, 7 - OCH ₃		
16	7 - Cl		

第1表つづき



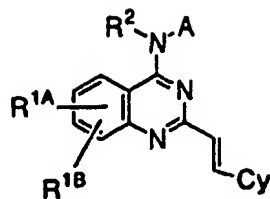
化合物番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
17	6, 7 - OCH ₃		
18	6, 7 - OCH ₃		
19	6, 7 - OCH ₃		
20	6, 7 - OCH ₃		
21	6, 7 - OCH ₃		
22	6, 7 - OCH ₃		
23	6, 7 - OCH ₃		
24	6, 7 - OCH ₃		


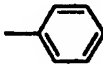
第1表つづき



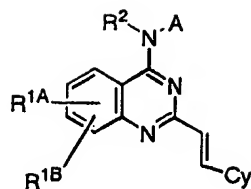
化合物番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
25	6 - Cl		
26	7 - CO ₂ C ₂ H ₅		
27	6, 7 - OCH ₃		
28	6, 7 - OCH ₃		
29	6, 7 - OCH ₃		
30	6, 7 - OCH ₃		
31	6, 7 - OCH ₃		
32	7 - CO ₂ H		

第1表つづき



化合物番号	R^{1A}, R^{1B}	R^2-N-A	Cy
33	6 - CH_3CO		

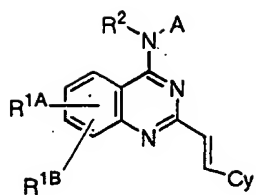
第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
34	6, 7 - OCH ₃		
35	6, 7 - OCH ₃		
36	6, 7 - OCH ₃		
37	6, 7 - OCH ₃		
38	6, 7 - OCH ₃		
39	6, 7 - OCH ₃		
40	6, 7 - OCH ₃		
41	6, 7 - OCH ₃		

Boc: t-ブトキシカルボニル Ph: フェニル Bn: ベンジル

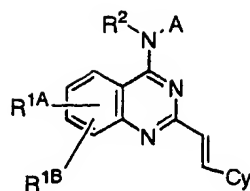
第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
4 2	6, 7 - OCH ₃		
4 3	6, 7 - OCH ₃		
4 4	6, 7 - OCH ₃		
4 5	6, 7 - OCH ₃		
4 6	6, 7 - OCH ₃		
4 7	6, 7 - OCH ₃		
4 8	6, 7 - OCH ₃		
4 9	6, 7 - OCH ₃		

Boc:t-ブトキシカルボニル

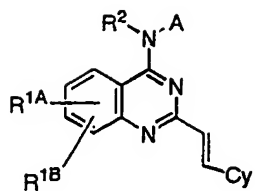
第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
50	6, 7 - OCH ₃		
51	6, 7 - OCH ₃		
52	6, 7 - OCH ₃		
53	6, 7 - OCH ₃		
54	6, 7 - OCH ₃		
55	6, 7 - OCH ₃		
56	6, 7 - OCH ₃		
57	6, 7 - OCH ₃		

Ph:フェニル n-Bu:n-ブチル

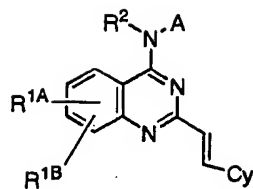
第1表つぎ



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
58	6, 7 - OCH ₃		
59	6, 7 - OCH ₃		
60	6, 7 - OCH ₃		
61	6, 7 - OCH ₃		
62	6, 7 - OCH ₃		
63	6, 7 - OCH ₃		
64	6, 7 - OCH ₃		
65	6, 7 - OCH ₃		

Ph: フェニル

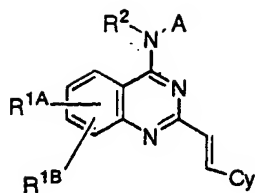
第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
66	6, 7 - OCH ₃		
67	6, 7 - OCH ₃		
68	6, 7 - OCH ₃		
69	6, 7 - OCH ₃		
70	6, 7 - OCH ₃		
71	6, 7 - OCH ₃		
72	6, 7 - OCH ₃		
73	6, 7 - OCH ₃		

Ph : フェニル

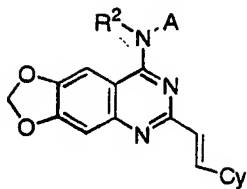
第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
74	6, 7 - OCH ₃		
75	6-H, 7 - OCH ₃		
76	6-H, 7 - OCH ₃		
77	6-H, 7 - OCH ₃		
78	6-H, 7 - OCH ₃		
79	6-H, 7 - OCH ₃		
80	6-H, 7 - OCH ₃		

Ph: フェニル

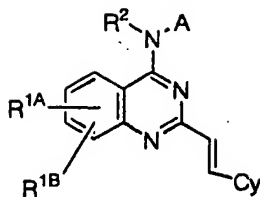
第1表つぎ



実施例番号	R^2-N-A	Cy
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

Ph: フェニル

第1表つづき



実施例番号	R ^{1A} , R ^{1B}	R ² -N-A	Cy
85	6-H, 7-CONHCH ₃		
86	6-H, 7-CONHBn		
87	6-H, 7-NH ₂		
88	6-H, 7-NHCOCH ₃		
89	6-H, 7-NHSO ₂ CH ₃		

Ph:フェニル Bn:ベンジル

次に、化合物（I）の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

宮崎らによって報告された（エンドクリノロジー、127巻、126-131頁、1990年）株化された膵β細胞MIN6細胞は、インスリン含量およびグルコース刺激によるインスリン分泌量が生体内の膵β細胞に近く、グルコース濃度に応答してインスリン分泌が上昇する点において生体内の膵β細胞の性質を良く保存している

(上記文献および宮崎ら、ダイアベトロジア、36巻、1139-1145頁、1993年)。また、MIN6細胞は、糖尿病治療薬として用いられているスルホニルウレア剤、例えばグリベンクラミドに応答して、インスリン分泌が促進される(ベングラ、セルラーシグナリング、5巻、777-786頁、1993年)。

試験例(1) 培養β細胞によるインスリン分泌促進活性

MIN6細胞の培養、およびMIN6細胞を用いたインスリン分泌試験は、基本的に文献(石原ら、ダイアベトロジア、36巻、1139-1145頁、1993年)に記載されている方法に従って行った。14.5mM グルコース存在下において、化合物がインスリン分泌活性に与える影響は以下のようにして集めた細胞培養上清中のインスリン量を測定することにより求めた。24 ウェルプレートで培養したMIN6細胞を、2mM グルコースを含む緩衝液A(119mM塩化ナトリウム、4.74mM塩化カリウム、2.54mM塩化カルシウム、1.19mM硫酸マグネシウム、1.19mMリン酸二水素カリウム、10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、0.1%牛血清アルブミン pH7.3)1mlを用いて2回洗浄した後、1mlの2mMグルコースを含む緩衝液A中、37℃で45分間孵置した。孵置後、培養上清を、各種濃度の試験化合物および2mMグルコースを含む緩衝液A(0.9ml)と交換し、さらに、37℃で15分間孵置した。これに12.7mMのグルコースを含む緩衝液A(0.1ml)を加えることにより、MIN6細胞をグルコース刺激した(最終グルコース濃度:14.5mM)。刺激後、さらに37℃で45分間孵置し、培養上清を集めた。

一方、5mMグルコース存在下において、化合物がインスリン分泌活性に与える影響は以下のようにして集めた細胞上清中のインスリン量を測定することにより求めた。24 ウェルプレートで、培養した

MIN6 細胞を、5mM グルコースを含む緩衝液 A 1ml を用いて 2 回洗浄した後、各種濃度の試験化合物および 5mM グルコースを含む緩衝液 A (0.9ml) と交換した。この後、37℃で 45 分間孵置し（最終グルコース濃度：5mM）、培養上清を集めた。

培養上清中に分泌された抗体反応性のインスリンは 1% 牛血清アルブミン、0.1% Tween20、0.12% EDTA・2Na、0.1% アジ化ナトリウムを含むりん酸緩衝液で希釈した後、酵素免疫測定法、もしくは放射線免疫測定法にて定量した。試験化合物のインスリン分泌促進活性は以下の式により計算して算出した。結果は、3～4 例の平均値 (avg) で示した。

インスリン分泌促進活性 (ng/ml) =

試験化合物存在下のインスリン分泌量 - 試験化合物非存在下のインスリン分泌量

第 2 表

5mM グルコース存在下

化合物番号	薬物濃度 (μ M)	インスリン分泌促進活性 (ng/ml) avg
1	10	59
2	10	54
6	10	5
14	10	-6
27	10	30
41	1	12
48	10	11
63	10	42
64	10	33
67	10	142
77	10	86
グリベン クラミド	0.1	317

第2表続き
14.5mMグルコース存在下

化合物番号	薬物濃度 (μ M)	インスリン分泌促進活性 (ng/ml) avg
1	10	982
2	10	620
6	10	583
14	10	2732
27	10	1721
41	1	1635
48	1	1038
63	1	931
64	1	1011
67	1	2694
77	1	3413
グリベン クラミド	0.1	684

第2表に示されるように、本発明化合物は高濃度のグルコース下でインスリン分泌活性を有することが示された。また、これら化合物は低濃度のグルコース (5 mM) 下では、顕著な分泌促進活性はなかった。一方、比較対照として用いたグリベンクラミド (ファーマコセラピー、5巻、43頁、1985年) は低濃度グルコース下でも顕著な分泌促進活性を有した。

また、本発明化合物は絶食下の正常ラット (SD 雄性) に経口投与してもインスリン分泌促進作用を示さないことを確認した。

本発明化合物の血糖上昇抑制作用は、Hillaire-Buysらの報告 (ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、109巻、183頁、1993年) を改変し、本発明化合物の投与前後・糖負荷前後の血糖値をもって試験した。

試験例 (2) : 糖尿病モデル動物の糖負荷における血糖上昇抑制試験 (GKラット糖負荷後の血糖値に対する血糖降下作用)

試験化合物 (10 mg/kg) は、ジメチルアセタミドに溶解し、

ポリオキシ硬化エチレンヒマシ油と混合した後、さらに生理食塩水と混合して、薬物溶液とした。各溶媒の混合比は、ジメチルアセタミド：ポリオキシ硬化エチレンヒマシ油：生理食塩水＝１：２：７となるようにした。グルコースは、蒸留水に溶解し、５０％（Ｗ／Ｖ％）の濃度に調製した。

１２週令の雄性 GK ラットを実験に用いた。動物にペントバルビタール・ナトリウムを 50 mg / kg 体重の用量で腹腔内投与して麻酔を施した。背位に固定後、頸部を切開し、左頸動脈および左頸静脈にカニユーレを挿入した。カニユーレの他端は皮下を經由させ、背部より体外に出し固定した。術後 16 時間絶食を行ったが、水は自由に摂取させて実験に用いた。

採血中の血液凝固を防ぐため、静脈に留置したカニユーレから 1000 U / kg 体重の用量でヘパリンを投与した。薬物溶液は、静脈カニユーレから投与し、その直後に生理食塩水 0.3 ml を同じカニユーレから投与した。なお、対照群には、薬物溶液に用いた溶媒を同様に投与した。薬物投与の 2 分後に、グルコース溶液を 4 ml / kg 体重の用量で経口投与した。糖負荷前 4 分、および糖負荷後 15・30・60・120・180 分に動脈に留置したカニユーレから採血し、4℃下、3000 rpm で 15 分間遠心し、その上清中のグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法（クリニカル ケミストリー、6 巻、466 頁、1960 年）で測定した。結果は、4 例のグルコース濃度の平均値とスタンダードエラー値で示した。

第 3 表

糖負荷後の時間 (分)	-4	15	30	60	120	180
対照群グルコース濃度 (mg/dl ± SE)	227.8 ± 68.17	478.3 ± 5.87	478.8 ± 22.57	414.1 ± 22.33	386.8 ± 18.9	356.3 ± 22.29
化合物 1 投与群グルコース濃度 (mg/dl ± SE)	278.3 ± 25.74	334.2 ± 19.53	354.0 ± 11.70	346.3 ± 13.53	384.1 ± 6.95	320.8 ± 86.85

化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、培養β細胞においてインスリン分泌促進作用を示し、ラットにおいて血糖降下作用を示すことから、糖尿病の治療に有用である。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤、点滴剤、坐剤などの通常適用される剤形に調製して、経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、点滴、坐剤による直腸内投与などの非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の腑形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤などを含有していてもよい。

使用する製剤用担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノールなどが挙げられる。

化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なる。通常、成人1人あたり、1回につき1～1,000mgの範囲で、1日1回、あるいは成人1人あたり、

1 回につき 1 ～ 1 0 0 m g の範囲で、1 日 1 回から数回経口または非経口投与されるか、または 1 日 1 ～ 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

以下に製剤例を示す。

製剤例 1 : 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

処方	化合物 1	20 mg
	ラクトース	143.4 mg
	馬鈴薯でんぷん	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
		(計 200mg)

製剤例 2 : カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

処方	化合物 1	20 mg
	アビセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
		(計 120 mg)

以下に、実施例および参考例により本発明を詳細に説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、特にことわりがない限りは 270MHz で測定されたものである。

参考例 1 a

6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン-4(3H)-オン

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (5.00g, 22.7mmol)、ベンズアルデヒド (4.61ml, 45.4mmol) および酢酸アンモニウム (7.00g, 90.8mmol) を、酢酸 (90ml) 中、100 °C で 10 時間加熱した。室温まで放冷後、水を加え、析出した沈殿を濾取した。得られた沈殿物を少量のエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (7.68g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.96 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.15-7.46 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.90 (d, J = 16.2Hz, 1H), 12.2 (brs, 1H).

参考例 1 b

7-クロロ-2-(E)-スチリルキナゾリン-4(3H)-オン

参考例 1 a と同様の方法によって、7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (2.00g, 10.3mmol) およびベンズアルデヒド (2.10ml, 20.6mmol) から標記化合物 (2.91g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.00 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J = 16.2Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2Hz, 1H), 12.5 (brs, 1H).

参考例 1 c

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (2.00g, 9.08mmol) および 4-メトキシベンズアルデヒド (2.20ml, 18.2mmol) から標記化合物

(3.43g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.80 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.85 (d, J = 16.2Hz, 1H), 12.1 (brs, 1H).

参考例 1 d

2 - [2 - (E) - (4 - クロロフェニル) ビニル] - 6, 7 - ジ
メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7 - ジメトキシ - 2 - メ
チルキナゾリン - 4 (3H) - オン (2.00g, 9.08mmol) および 4 -
クロロベンズアルデヒド (2.55g, 18.2mmol) から標記化合物
(3.02g, 97%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.96 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87 (d, J = 16.5Hz, 1H), 12.2 (brs, 1H).

参考例 1 e

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (4 - メトキシカルボニ
ルフェニル) ビニル] キナゾリン - 4 (3H) - オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7 - ジメトキシ - 2 - メ
チルキナゾリン - 4 (3H) - オン (2.00g, 9.08mmol) およびメチ
ル 4 - ホルミルベンゾエート (2.98g, 18.2mmol) から標記化合物
(3.33g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.09 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.94 (d, J = 16.2Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3Hz, 2H),

12.3 (brs, 1H).

参考例 1 f

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (2.00g, 9.08mmol) および p-トルアルデヒド (2.14ml, 18.2mmol) から標記化合物 (3.30g, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.85 (d, J = 16.2Hz, 1H), 12.2 (brs, 1H).

参考例 1 g

2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (2.00g, 9.08mmol) および 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド (2.71g, 18.2mmol) から標記化合物 (2.44g, 80%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.69 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.82 (d, J = 16.0Hz, 1H), 12.0 (brs, 1H).

参考例 1 h

6-クロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6-クロロ-2-メチルキナゾリン-4 (3 H) -オン (2.00g, 10.3mmol) および 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド (3.10g, 20.6mmol) から標記化合物 (3.18g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.00 (s, 6H), 6.70 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 12.3 (brs, 1H).

参考例 1 i

7-エトキシカルボニル-2-(E)-スチリルキナゾリン-4 (3 H) -オン

参考例 1 a と同様の方法によって、7-エトキシカルボニル-2-メチルキナゾリン-4 (3 H) -オン (3.04g, 13.1mmol) および ベンズアルデヒド (2.70ml, 26.2mmol) から標記化合物 (2.09g, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.38 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 4.39 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 8.19-8.23 (m, 2H), 12.5 (brs, 1H).

参考例 1 j

2-[2-(E)-(3-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3 H) -オン

参考例 1 a と同様の方法によって、6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3 H) -オン (5.90g, 26.8mmol) および 3-ジメチルアミノベンズアルデヒド (4.00g, 53.6mmol) から標記化合物 (6.53g, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.96 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.1 (brs, 1H).

参考例 2 a

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン

オキシ塩化リン (50ml) に参考例 1 a で得られた 6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン-4 (3H)-オン (10.0g, 32.4mmol) および数滴の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、100 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、析出した固体を濾取した。得られた固体を乾燥して、標記化合物 (13.14g) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.08 (s, 6H), 7.27-7.44 (m, 6H), 7.65-7.67 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 b

4, 7-ジクロロ-2-(E)-スチリルキナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml) および参考例 1 b で得られた 7-クロロ-2-(E)-スチリルキナゾリン-4 (3H)-オン (2.70g, 9.62mmol) を用い標記化合物 (2.78g) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.31 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 c

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参考例 1 c で得られた 6,7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン (3.00g, 8.87mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.3ml, 13.3mmol) を用い標記化合物 (2.88g) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.86 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.95 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 d

4-クロロ-2-[2-(E)-(4-クロロフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参考例 1 d で得られた 2-[2-(E)-(4-クロロフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン (2.63g, 7.67mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.0ml, 11.5mmol) を用い標記化合物 (2.94g) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.09 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 8.11 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 e

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]キナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参

考例 1 e で得られた 6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン (2.95g, 8.05mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.1ml, 12.1mmol) を用い標記化合物 (3.29g) を粗生成物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.94 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.06-8.13 (m, 3H).

参考例 2 f

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参考例 1 f で得られた 6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン-4(3H)-オン (3.00g, 9.31mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4ml, 14.0mmol) を用い標記化合物 (3.50g) を粗生成物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1Hz, 2H), 8.38 (d, J = 15.8Hz, 1H).

参考例 2 g

4-クロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (70ml)、参考例 1 g で得られた 2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン (13.0g, 37.0mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (12.9ml, 74.0mmol) を用い標記化合物 (14.5g) を粗生成物として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 4.06 (s, 6H), 6.73 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 h

4, 6-ジクロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (3ml)、参考例 1 h で得られた 6-クロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン-4 (3H)-オン (500mg, 1.53mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (202mg) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.04 (s, 6H), 6.72 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H).

参考例 2 i

4-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-(E)-スチリルキナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参考例 1 i で得られた 7-エトキシカルボニル-2-(E)-スチリルキナゾリン-4 (3H)-オン (1.80g, 5.62mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.98ml, 5.62mmol) を用い標記化合物 (1.76g) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 4.34 (q, $J =$

7.3Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.11-7.31 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.00-8.15 (m, 3H), 8.54 (s, 1H).

参考例 2 j

4-クロロ-2-[2-(E)-(3-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン

参考例 2 a と同様の方法によって、オキシ塩化リン (10ml)、参考例 1 j で得られた 2-[2-(E)-(3-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H)-オン (2.00g, 5.69mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.98ml, 11.4mmol) を用い標記化合物 (2.06g) を粗生成物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 4.07 (s, 6H), 6.86 (br, 1H), 7.09 (br, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 1

6,7-ジメトキシ-4-ピペリジノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 1)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (500mg, 1.53mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、ピペリジン (0.6ml, 6.12mmol) を加え、80°C で 6 時間加熱した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 10/1) で精製し、標記化合物 (0.37g, 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-1.95 (m, 6H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (d, J = 15.8Hz,

1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.97 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 2

6, 7-ジメトキシ-4-モルホリノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 2)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (500mg, 1.53mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、モルホリン (0.67ml, 7.65mmol) を用い、標記化合物 (300mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.70-3.74 (m, 4H), 3.94-3.98 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.97 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 3

4-ベンジルアミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 3)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびベンジルアミン (0.17ml, 1.53mmol) を用いて、標記化合物 (102mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.99 (d, J = 5.6Hz, 2H), 5.8 (br, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16-7.51 (m, 9H), 7.22 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 4

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチルピペリジノ)-2-(E)

ースチリルキナゾリン (化合物 4)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-ースチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) および 4-メチルピペリジン (0.18ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (140mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.38-1.93 (m, 5H), 3.02-3.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.32 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 5

4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-ースチリルキナゾリン (化合物 5)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-ースチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) および 4-ヒドロキシピペリジン (0.16g, 1.53mmol) を用い標記化合物 (119mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.93 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.00-4.18 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 6

6, 7-ジメトキシ-4-プロピルアミノ-2-(E)-ースチリルキナゾリン (化合物 6)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-

(E)－スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N－ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびプロピルアミン (0.13ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (113mg, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.56 (brs, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 7

4－(4－エトキシカルボニルピペリジノ)－6, 7－ジメトキシ－2－(E)－スチリルキナゾリン (化合物 7)

参考例 2 a で得られた 4－クロロ－6, 7－ジメトキシ－2－(E)－スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N－ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびイソニペコチン酸エチル (0.24ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (189mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.5-1.8 (br, 2H), 1.95-2.25 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.15 (brt, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.21 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 8

6, 7－ジメトキシ－4－(2－モルホリノエチルアミノ)－2－(E)－スチリルキナゾリン (化合物 8)

参考例 2 a で得られた 4－クロロ－6, 7－ジメトキシ－2－(E)－スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と

同様の方法によって、N，N－ジイソプロピルエチルアミン

(0.13ml, 0.77mmol) および N－(2－アミノエチル) モルホリン

(0.20ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (154mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.59-2.63 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.02 (s, 6H), 6.95 (brs, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.20 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.97 (d, J = 15.7Hz, 1H).

実施例 9

4－(2－ジメチルアミノエチルアミノ)－6，7－ジメトキシ－
2－(E)－スチリルキナゾリン (化合物 9)

参考例 2 a で得られた 4－クロロ－6，7－ジメトキシ－2－
(E)－スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と
同様の方法によって、N，N－ジイソプロピルエチルアミン

(0.13ml, 0.77mmol) および N，N－ジメチルエチレンジアミン

(0.15ml, 1.53mmol) を用い標記化合物 (94mg, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.39 (s, 6H), 2.74 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 5.3, 5.6Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.3 (brt, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.20 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.97 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 10

6，7－ジメトキシ－4－(4－ピリジルメチルアミノ)－2－
(E)－スチリルキナゾリン (化合物 10)

参考例 2 a で得られた 4－クロロ－6，7－ジメトキシ－2－
(E)－スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と
同様の方法によって、N，N－ジイソプロピルエチルアミン

(0.13ml, 0.77mmol) および 4－アミノメチルピリジン (0.16ml,

1.53mmol) を用い標記化合物 (133mg, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.00 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.1 (brs, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

実施例 1 1

4 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 1 1)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびペラトリルアミン (0.35ml, 1.91mmol) を用い標記化合物 (196mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.92 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 5.6 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H)

実施例 1 2

6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリル - 4 - (3 - チアゾリジニル) キナゾリン (化合物 1 2)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびチアゾリジン (0.18ml, 1.91mmol) を用い標記化合物 (133mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.21 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s,

3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (t, J = 6.1Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.19-7.42 (m, 6H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.94 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 1 3

6, 7-ジメトキシ-4-フェネチルアミノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 1 3)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) およびフェネチルアミン (0.19ml, 1.91mmol) を用い標記化合物 (61mg, 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.11 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 5.5 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.23 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 8H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.02 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 1 4

4-ジメチルアミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 1 4)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (1.50g, 4.59mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.41ml, 4.59mmol) および 50% ジメチルアミン水溶液 (3.0ml, 33.3mmol) を用い標記化合物 (971mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.37 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.24-7.41 (m, 6H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.99 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 1 5

4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチルアミノ] - 6 , 7 - ジ
メトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 1 5)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (330mg, 1mmol) から実施例 1 と同
様の方法によって、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml,
1mmol) および 2 - (2 - フルオロフェニル) エチルアミン
(0.52ml, 4.0mmol) を用い標記化合物 (240mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.17 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s,
3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 5.61 (br, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.05-
7.43 (m, 9H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 6

7 - クロロ - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (化合物 1 6)

参考例 2 b で得られた 4 , 7 - ジクロロ - 2 - (E) - スチリル
キナゾリン (0.24g, 0.80mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、
N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.80mmol) および 4
- (2 - アミノエチル) ピリジン (0.18ml, 1.60mmol) を用い標記化
合物 (77mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.14 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.03-4.10
(m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.23-7.45 (m, 7H), 7.58-7.67 (m, 3H),
7.84 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 4.6\text{Hz}$,
2H).

実施例 1 7

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (4 - メトキシフェニ
ル) ビニル] - 4 - ピペリジノキナゾリン (化合物 1 7)

参考例 2 c で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -

[2-(E)-(4-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン
(0.36g, 1.00mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml, 1.00mmol) およびピペリジン (0.20ml, 2.00mmol) を用い標記化合物 (285mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.85-2.05 (br, 6H), 3.75-3.85 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 18

2-[2-(E)-(4-クロロフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 18)

参考例 2 d で得られた 4-クロロ-2-[2-(E)-(4-クロロフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.36g, 1.00mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml, 1.00mmol) およびピペリジン (0.20ml, 2.00mmol) を用い標記化合物 (336mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.90 (br, 6H), 3.60-3.70 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 19

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 19)

参考例 2 e で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]キナゾリン (0.38g, 1.00mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N,

N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml, 1.00mmol) およびピペリジン (0.20ml, 2.00mmol) を用い標記化合物 (246mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.90-2.05 (br, 6H), 3.75-3.90 (br, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H).

実施例 20

2-[2-(E)-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 20)

実施例 19 で得られた 6,7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン (4.00g, 10.2mmol) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、反応器を氷冷後、水素化アルミニウムリチウム (360mg, 10.2mmol) を添加した。氷浴を除去し、室温で 1 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム・10水和物を加えて攪拌した。セライトを用いて濾過し、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3) で精製し、標記化合物 (1.54g, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-1.93 (br, 6H), 3.60-3.78 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H).

実施例 21

2-[2-(E)-(4-クロロメチルフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 21)

実施例 20 で得られた 2-[2-(E)-(4-ヒドロキシメチ

ルフェニル) ビニル] - 6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (1.40g, 3.45mmol)、s-コリジン (0.55ml, 4.14mmol) および塩化リチウム (146mg, 3.45mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に懸濁し、氷冷下、塩化メタンスルホン (0.32ml, 4.14mmol) を加えた。氷浴を除去し、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、分液し、得られた有機層を塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.49g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-2.00 (br, 6H), 3.60-3.80 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 2

2 - { 2 - (E) - [4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル] ビニル } - 6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 2 2)

実施例 2 1 で得られた 2 - [2 - (E) - (4-クロロメチルフェニル) ビニル] - 6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (200mg, 0.47mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.32g, 2.35mmol) および 50% ジメチルアミン水溶液 (0.06ml, 1.42mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルムおよび水で抽出した。得られた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100 / 1 ~ 100 / 3) で精製し、標記化合物 (160mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.90 (br, 6H), 2.29 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.65-3.70 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 3

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 2 3)

参考例 2 f で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン (0.34g, 1.00mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml, 1.00mmol) およびピペリジン (0.20ml, 2.00mmol) を用い標記化合物 (135mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-1.90 (br, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.60-3.70 (br, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 4

2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン (化合物 2 4)

参考例 2 g で得られた 4-クロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン (1.00g, 2.99mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.52ml, 2.99mmol) およびピペリジン (1.20ml, 12.0mmol) を用い標記化合物 (830mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-1.90 (br, 6H), 3.01 (s, 6H), 3.60-3.70 (br, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.72 (d, $J = 8.9\text{Hz}$,

2H), 7.05 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.92 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 2 5

6-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン(化合物 2 5)

参考例 2 h で得られた 4, 6-ジクロロ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン(200mg, 0.58mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10ml, 0.58mmol) および 50%ジメチルアミン水溶液(0.25ml, 2.70mmol) を用い標記化合物(169mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 3.40 (s, 6H), 6.72 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.60-7.61 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.96 (d, J = 15.8Hz, 1H)

実施例 2 6

7-エトキシカルボニル-4-ピペリジノ-2-(E)-スチリルキナゾリン(化合物 2 6)

参考例 2 i で得られた 4-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-(E)-スチリルキナゾリン(500mg, 1.48mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26ml, 1.48mmol) およびピペリジン(0.59ml, 5.92mmol) を用い標記化合物(553mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.75-1.90 (br, 6H), 3.70-3.85 (br, 4H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 7.23-7.43 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.96-7.99 (m,

1H), 8.02 (d, J = 16.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

実施例 27

4-ジメチルアミノ-2-[2-(E)-(3-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン(化合物27)

参考例2jで得られた4-クロロ-2-[2-(E)-(3-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン(200mg, 0.60mmol)から実施例1と同様の方法によって、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10ml, 0.60mmol)および50%ジメチルアミン水溶液(0.10ml, 1.10mmol)を用い標記化合物(90mg, 23%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.00 (s, 6H), 3.36 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.71-6.73 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 28

6,7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-モルホリノメチルフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン(化合物28)

実施例21で得られた2-[2-(E)-(4-クロロメチルフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン(200mg, 0.47mmol)から実施例22と同様の方法によって、モルホリン(0.08ml, 0.94mmol)を用いて標記化合物(149mg, 67%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-1.90 (br, 6H), 2.40-2.50 (br, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.60-3.68 (br, 4H), 3.68-3.80 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.16 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 29

4-ジメチルアミノ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ピペリジノフェニル)ビニル]キナゾリン(化合物29)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと4-ピペリジノベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ピペリジノフェニル)ビニル]キナゾリン(20mg, 0.05mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.01ml, 0.05mmol)および50%ジメチルアミン水溶液(0.10ml, 1.10mmol)を用い標記化合物(9mg, 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.80 (br, 6H), 3.23-3.27 (br, 4H), 3.34 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 30

2-[2-(E)-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシ-4-ピペリジノキナゾリン(化合物30)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと4-エトキシカルボニルメトキシベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-2-[2-(E)-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン(500mg, 1.20mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20ml, 1.20mmol)およびピペリジン(0.47ml, 4.80mmol)を

用い標記化合物 (525mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.95 (br, 6H), 3.60-3.75 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.29 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 1

2 - { 2 - (E) - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル]
ビニル } - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ビペリジノキナゾリン (化合物 3 1)

実施例 3 0 で得られた 2 - [2 - (E) - (4 - エトキシカルボ
ニルメトキシフェニル) ビニル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ビペ
リジノキナゾリン (328mg, 0.69mmol) をテトラヒドロフラン
(4ml) に溶解し、反応器を氷冷後、水素化アルミニウムリチウム
(30mg, 0.69mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。硫酸ナトリ
ウム・10 水和物を加えて攪拌し、セライトを用いて濾過した後、減
圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム/メタノール = 100 / 0 ~ 100 / 3) で精製し、標
記化合物 (267mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-1.90 (br, 6H), 3.62-3.75 (br, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.96-4.10 (m, 2H), 4.13 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 2

7 - カルボキシ - 4 - ビペリジノ - 2 - (E) - スチリルキナゾリ

ン (化合物 3 2)

実施例 2 6 で得られた 7-エトキシカルボニル-4-ピペリジノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (200mg, 0.52mmol) をエタノール (10ml) とテトラヒドロフラン (5ml) の混合溶媒に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液をエーテルで洗浄し、分液した後、得られた水層を 1 N 塩酸で pH 3 に調整した。析出した結晶を濾取した後、乾燥し、標記化合物 (143mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (br, 6H), 3.70-3.85 (br, 4H), 7.21 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.72 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.94-7.95 (m, 2H), 7.94 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.26 (s, 1H)。

実施例 3 3

6-アセチル-4-ピペリジノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 3 3)

実施例 1 と同様の方法によって、あるいはドイツ特許 2, 135, 172 号記載の方法に準じて得られる 6-ヨード-4-ピペリジノ-2-(E)-スチリルキナゾリン (361mg, 0.82mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (0.55ml, 1.64mmol) およびジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (58mg, 0.08mmol) を加え、100 °C で 4 時間加熱した。反応液を放冷後、5% 塩酸 (8ml) を加え、室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、得られた有機層を 10% フッ化アンモニウム水溶液で攪拌洗浄し、析出した固体を濾過により除去し、濾液を分液した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ

ル = 4 / 1) で精製し、標記化合物 (193mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.95 (br, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.80-3.95 (br, 4H), 7.26 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 4

4 - (4 - ベンジルピペリジノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (化合物 3 4)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と
同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン
(0.13ml, 0.77mmol) および 4 - ベンジルピペリジン (0.27ml,
1.3mmol) を用いて標記化合物 (177mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.52-1.89 (m, 5H), 2.67 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 10H), 7.63 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 5

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) . ピペラジン - 1 - イル] - 6 ,
7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 3 5)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同
様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml,
0.77mmol) および 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (0.20g,
1.3mmol) を用いて標記化合物 (184mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.71 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.75-2.92 (m,

4H), 3.73 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.74-3.90 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H), 7.64 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.97 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 3 6

4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 ,
7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 3 6)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (500mg, 1.5mmol) から実施例 1 と同
様の方法によって、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.26ml ,
1.5mmol) および tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート
(0.57g, 3.06mmol) を用いて標記化合物 (623mg, 85%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 3.70 (m, 8H), 4.01 (s,
3H), 4.05 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 7.65 (d, J =
6.9Hz, 2H), 7.98 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 3 7

4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - (E)
- スチリルキナゾリン (化合物 3 7)

実施例 3 6 で得られた 4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラ
ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキ
ナゾリン (134mg, 0.261mmol) をトリフルオロ酢酸 (3.0ml) で室
温下 30 分攪拌した。反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液とクロロホルムにて分液し、選られた有機層を水で洗浄後、
硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。選られた残渣
をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 100
/ 1 ~ クロロホルム (含アンモニア) / メタノール = 20 / 1) で精
製し、標記化合物 (89mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.13 (m, 4H), 3.68-3.71 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 7.63 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 38

4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 38)

参考例 2a で得られた 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) および 4 - ベンジルピペラジン (0.27ml, 1.3mmol) を用いて標記化合物 (245mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.65-2.80 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.70-3.83 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.17-7.41 (m, 10H), 7.63 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H).

実施例 39

6, 7 - ジメトキシ - 4 - [2 - (2 - ビリジル) エチルアミノ] - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 39)

参考例 2a で得られた 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.77mmol) および 2 - (2 - アミノエチル) ビリジン (0.18ml, 1.3mmol) を用いて標記化合物 (170mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.26 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.12-4.18 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.02-7.42 (m, 7H), 7.64-7.70 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 40

4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) -
6 , 7 - ジメトキシ - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物 4
0)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (250mg, 0.77mmol) から実施例 1 と
同様の方法によって、N , N - ジイソプロピルエチルアミン
(0.13ml, 0.77mmol) および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノ
リン (0.19ml, 1.3mmol) を用いて標記化合物 (237mg, 73%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.18-3.30 (m, 2H), 3.98-4.18 (m,
2H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.22-7.41 (m, 10H),
7.67 (d, J = 7.6Hz, 2H), 8.01 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 4 1

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (N - メチルフェネチルアミノ) - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (化合物 4 1)

参考例 2 a で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 -
(E) - スチリルキナゾリン (100mg, 0.31mmol) から実施例 1 と
同様の方法によって、N , N - ジイソプロピルエチルアミン
(0.05ml, 0.31mmol) および N - メチルフェネチルアミン (0.14ml,
0.93mmol) を用いて標記化合物 (54mg, 41%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.17 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.41 (s, 3H),
3.93 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 2H), 7.22-7.43 (m, 11H),
7.66 (d, J = 7.3Hz, 2H), 8.04 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 4 2

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ビリジ
ル) エチル] アミノ } - 2 - (E) - スチリルキナゾリン (化合物
4 2)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (100mg, 0.31mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05ml, 0.31mmol) および 2-(2-メチルアミノメチル) ピリジン (0.13ml, 0.93mmol) を用いて標記化合物 (51mg, 39%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.36 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.19 (t, J = 7.7Hz, 2H), 7.14-7.48 (m, 8H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.65 (d, J = 6.6Hz, 2H), 8.03 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.3Hz, 1H).

実施例 4 3

6, 7-ジメトキシ-4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]-2-(E)-スチリルキナゾリン (化合物 4 3)

参考例 2 a で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-(E)-スチリルキナゾリン (200mg, 0.61mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11ml, 0.61mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N', N'-トリメチル-1, 3-プロパンジアミン (0.27ml, 1.8mmol) より標記化合物 (168mg, 57%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.05-2.12 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.52 (t, J = 7.4Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.78 (t, J = 7.4Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.19-7.42 (m, 6H), 7.63 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.94 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 4 4

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3-メトキシフェニル)ビニル]-4-ピベリジノキナゾリン (化合物 4 4)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン

と *m*-アニスアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(*E*)-(3-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン (285mg, 0.80mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.80mmol) およびピペリジン (0.16ml, 1.6mmol) より標記化合物 (265mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.75-1.95 (m, 6H), 3.77-3.92 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.8Hz, 1H).

実施例 4 5

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(*E*)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]キナゾリン (化合物 4 5)

実施例 1 と同様の方法によって、参考例 2 e で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(*E*)-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]キナゾリン (0.65g, 1.5mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.26ml, 1.5mmol) および 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (0.56g, 3.0mmol) より標記化合物 (642mg, 80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.60-3.80 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2Hz, 2H).

実施例 4 6

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(*E*)-(4-メトキシカルボニ

ルフェニル) ビニル] - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン
(化合物 4 6)

実施例 4 5 で得られた 4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (4 - メトキシカルボニルフェニル) ビニル] キナゾリン (551mg, 1.03mmol) とトリフルオロ酢酸 (5.0ml) から実施例 3 7 と同様にして標記化合物 (369mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.05-3.10 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H).

実施例 4 7

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (4 - メトキシカルボニルフェニル) ビニル] - 4 - {N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジルエチル) アミノ] キナゾリン (化合物 4 7)

参考例 2 e で得られた 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (4 - メトキシカルボニルフェニル) ビニル] キナゾリン (500mg, 1.30mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、2 - (2 - メチルアミノエチル) ピリジン (0.69ml, 5.0mmol) を用いて標記化合物 (0.50g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.32-3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.59 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 4 8

6, 7-ジメトキシ-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジ
ル)エチル]アミノ}-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノ
フェニル)ビニル]キナゾリン(化合物48)

参考例2gで得られた4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-
[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリ
ン(50mg, 0.14mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N
-ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml, 0.14mmol)および2-(2
-メチルアミノエチル)ピリジン(0.08ml, 0.54mmol)より標記化合
物(31mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.42
(s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.12-4.16 (m, 2H), 6.70 (d, J =
8.6Hz, 2H), 7.10 (d, J = 15.5Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.40-7.50
(m, 1H), 7.53 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.93 (d, J =
15.5Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0Hz, 1H).

実施例49

6, 7-ジメトキシ-4-ジメチルアミノ-2-[2-(E)-(4
-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン(化合物49)

参考例2gで得られた4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-
[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリ
ン(50mg, 0.14mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N
-ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml, 0.14mmol)およびジメチル
アミン水溶液(約40%, 0.06ml)を用いて標記化合物(37mg,
65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.99 (s, 6H), 3.49 (s, 6H), 3.92 (s,
3H), 3.98 (s, 3H), 6.61 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.20 (d, J = 15.3Hz, 1H),
7.20 (s, 1H X 2), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.94 (d, J = 15.3Hz, 1H).

実施例 5 0

6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェネチルアミノ)-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン (化合物 5 0)

参考例 2 g で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン (30mg, 0.08mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.014ml, 0.08mmol) および 2-メトキシフェネチルアミン (0.094ml, 0.64mmol) を用いて標記化合物 (20mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (s, 6H), 3.14 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.72 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 1

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]-4-(N-メチルアニリノ)キナゾリン (化合物 5 1)

N-メチル-2-ピロリドン (5.0ml) 中、参考例 2 g で得られた 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)ビニル]キナゾリン (300mg, 0.81mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.81mmol) および N-メチルアニリン (0.35ml, 3.2mmol) を混合し、120 °C で 5 時間、140 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒

を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～2／1）で精製し、標記化合物（251mg, 70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 2

2 - [2 - (E) - (4 - ジブチルアミノフェニル) ビニル] - 6 ,
7 - ジメトキシ - 4 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ビリジル)
エチル] アミノ } キナゾリン (化合物 5 2)

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン
と 4 - ジブチルアミノベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考
例 2 a と同様の方法によって得られる 2 - [2 - (E) - (4 - ジ
ブチルアミノフェニル) ビニル] - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン (20mg, 0.044mmol) から実施例 1 と同様の方法によ
って、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.01ml, 0.044mmol)
および 2 - (2 - メチルアミノエチル) ピリジン (0.02ml,
0.18mmol) を用いて標記化合物 (15mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.97 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 6H), 1.30-1.44 (m, 4H), 1.54-1.65 (m, 4H), 3.28-3.36 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 3

6, 7-ジメトキシ-4-(N-メチルフェネチルアミノ)-2-[2-(E)-(4-ピペリジノフェニル)ビニル]キナゾリン
(化合物53)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと4-ピペリジノベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-ピペリジノフェニル)ビニル]キナゾリン(20mg, 0.05mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.01ml, 0.05mmol)およびN-メチルフェネチルアミン(0.03ml, 0.20mmol)を用いて標記化合物(23mg, 93%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.80 (m, 6H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93-4.00 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.13-7.36 (m, 7H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.94 (d, J = 15.7Hz, 1H).

実施例54

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2, 4-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン(化合物54)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと2, 4-ジメトキシベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2, 4-ジメトキシフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.78mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml, 0.78mmol)およびピペリジン(0.31ml, 3.1mmol)を用いて標記化合物(247mg, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-1.90 (m, 6H), 3.60-3.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.49 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.53 (dd, 8.4, 2.3Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 5

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3, 4-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン(化合物 5 5)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンとピペロニルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3, 4-ジメトキシフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.78mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml, 0.78mmol) および 2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン(0.43ml, 3.1mmol) を用いて標記化合物(202mg, 53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.36 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.16 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.28 (m, 6H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 6

2-[2-(E)-(4-エトキシフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシ-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン(化合物 5 6)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

と 4-エトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-2-[2-(E)-(4-エトキシフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン (300mg, 0.81mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.81mmol) および 2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (0.45ml, 3.2mmol) を用いて標記化合物 (272mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 3.35 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.97-4.17 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.41 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 7

2-[2-(E)-(4-エトキシフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 5 7)

4-クロロ-2-[2-(E)-(4-エトキシフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン (実施例 5 6 参照, 300mg, 0.81mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.81mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.47ml, 3.2mmol) を用いて標記化合物 (312mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 3.16 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.23-7.41 (m, 6H), 7.58 (d, $J = 8.7\text{Hz}$,

2H), 7.97 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 58

6, 7-ジメトキシ-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}-2-[2-(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン(化合物58)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンとo-トルアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.88mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml, 0.88mmol)および2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン(0.49ml, 3.5mmol)を用いて標記化合物(249mg, 64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.48 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.12-7.30 (m, 7H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.6, 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.30 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.0Hz, 1H).

実施例 59

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルチオフェニル)ビニル]-4-ピペリジノキナゾリン(化合物59)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと4-メチルチオベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(4-メチルチオフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.80mmol)から実施例1と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml, 0.80mmol)およびピペリ

ジン (0.32ml, 3.2mmol) を用いて標記化合物 (329mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-2.00 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 3.65-3.80 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 0

2 - [2 - (E) - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - ピペリジノキナゾリン (化合物 6 0)

6, 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オンと 3 - フルオロベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 2 - [2 - (E) - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (300mg, 0.87mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.87mmol) およびピペリジン (0.34ml, 3.5mmol) を用いて標記化合物 (315mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.90 (m, 6H), 3.63-4.00 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.94-7.06 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.94 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 1

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (2, 6 - ジメトキシフェニル) ビニル] - 4 - (N - メチルフェネチルアミノ) キナゾリン (化合物 6 1)

6, 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オンと 2, 6 - ジメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (2, 6 - ジメトキシフェニル) ビニル]

ル] キナゾリン (300mg, 0.78mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.78mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.46ml, 3.1mmol) を用いて標記化合物 (290mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.15-3.21 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.63-3.97 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.59 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.18 (m, 8H), 7.69 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 2

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 6 2)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3H)-オンと2, 4, 6-トリメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)ビニル]キナゾリン (300mg, 0.72mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml, 0.72mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.42ml, 2.9mmol) を用いて標記化合物 (0.24g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.14-3.20 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 7.31-7.20 (m, 7H), 7.58 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 3

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(2, 5-ジメトキシフ

エニル) ビニル] - 4 - (N - メチルフェネチルアミノ) キナゾリン (化合物 6 3)

6, 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと 2, 5 - ジメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.78mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N - メチルフェネチルアミン (0.73ml, 5.0mmol) を用いて標記化合物 (0.35g, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.15-3.21 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.86 (s, 2H), 7.34-7.22 (m, 9H), 8.35 (d, J = 16.2Hz, 1H).

実施例 6 4

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ビニル] - 4 - {N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] アミノ} キナゾリン (化合物 6 4)

6, 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと 2, 5 - ジメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [2 - (E) - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.78mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、2 - (2 - メチルアミノエチル) ピリジン (0.69ml, 5.0mmol) を用いて標記化合物 (0.35g, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.34-3.39 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.07-4.13 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.56-7.62

(m, 1H), 8.32 (d, J = 16.2Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0Hz, 1H).

実施例 6 5

2 - [2 - (E) - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ジメチルアミノキナゾリン (化合物 6 5)

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 2 - [2 - (E) - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (300mg, 0.73mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、50% ジメチルアミン水溶液 (10ml, 0.11mol) を用いて標記化合物 (20mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.34 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.18 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.93 (d, J = 16.0Hz, 1H).

実施例 6 6

2 - [2 - (E) - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン (化合物 6 6)

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと 3 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 2 - [2 - (E) - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (300mg, 0.73mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、モルホリン (0.44ml, 5.0mmol) を用いて標記化合物 (0.30g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.71-3.74 (m, 4H), 3.94-3.98 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 7

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 6 7)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3H)-オンとピペロニルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]キナゾリン (170mg, 0.46mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08ml, 0.46mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.27ml, 1.8mmol) を用いて標記化合物 (149mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.13-3.18 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.33 (m, 10H), 7.93 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 8

6, 7-ジメトキシ-2-[2-(E)-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-[2-(4-ビリジル)エチルアミノ]キナゾリン (化合物 6 8)

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3H)-オンとピペロニルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-[2

－ (E) － (3, 4－メチレンジオキシフェニル) ビニル] キナゾリン (180mg, 0.49mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N－ジイソプロピルエチルアミン (0.09ml, 0.49mmol) および 4－(2－アミノエチル) ピリジン (0.22ml, 1.96mmol) を用いて標記化合物 (116mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.34 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.17 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H)

実施例 6 9

6, 7－ジメトキシ－4－ジメチルアミノ－2－[2－(E)－(2, 3－メチレンジオキシフェニル) ビニル] キナゾリン (化合物 6 9)

6, 7－ジメトキシ－2－メチルキナゾリン－4 (3H)－オンと 2, 3－メチレンジオキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4－クロロ－6, 7－ジメトキシ－2－[2－(E)－(2, 3－メチレンジオキシフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.81mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、50%ジメチルアミン水溶液 (10.0ml, 0.11mol) を用いて標記化合物 (0.25g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.06 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 7 0

2-[2-(E)-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-ジメチルアミノキナゾリン(化合物70)

6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボキシアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる2-[2-(E)-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(300mg, 0.78mmol)から実施例1と同様の方法によって、50%ジメチルアミン水溶液(10ml, 0.11mol)を用いて標記化合物(0.25g, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (s, 4H), 6.86 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.26 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例71

2-[2-(E)-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシ-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン(化合物71)

実施例30と同様の方法により4-クロロ-2-[2-(E)-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)ビニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン(500mg, 1.20mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21ml, 1.2mmol)および2-(2-メチルアミノエチル)ピペリジン(0.66ml, 4.8mmol)より標記化合物(590mg, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.11

(d, J = 15.8Hz, 1H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H),
7.56-7.63 (m, 1H), 7.93 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.0Hz, 1H).

実施例 7 2

2 - { 2 - (E) - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル]
ビニル } - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - { N - メチル - N - [2 -
(2 - ピリジル) エチル] アミノ } キナゾリン (化合物 7 2)

実施例 3 1 と同様の方法により実施例 7 1 で得られた 2 - [2 -
(E) - (4 - エトキシカルボニルメトキシフェニル) ビニル] -
6 , 7 - ジメトキシ - 4 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジ
ル) エチル] アミノ } キナゾリン (540mg, 1.02mmol) と水素化ア
ルミニウムリチウム (40mg, 1.02mmol) から標記化合物 (233mg,
47%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.32-3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H),
3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 4H),
6.94 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.11 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.13-7.24 (m, 4H),
7.57 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.94 (d, J = 15.8Hz, 1H),
8.55 (d, J = 4.0Hz, 1H).

実施例 7 3

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 2 - (E) - [4 - (2 - ジメチルア
ミノエトキシフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノキナゾリン (化
合物 7 3)

実施例 3 1 で得られた 2 - { 2 - (E) - [4 - (2 - ヒドロキ
シエトキシ) フェニル] ビニル } - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピペ
リジノキナゾリン (217mg, 0.50mmol) をテトラヒドロフラン
(5.0ml) に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド (0.05ml,
0.60mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.10ml,

0.60mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。さらにメタンスルホニルクロリド (0.01ml, 0.15mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03ml, 0.15mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。反応系にジメチルアミン水溶液 (40%, 0.2ml) を加え、室温で終夜攪拌した。さらにジメチルアミン水溶液 (2ml) を加え、4.5 時間加熱還流後、酢酸エチルと水を加え、分液した。得られた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜クロロホルム (含アンモニア) / メタノール = 20 / 1) にて精製し、標記化合物 (155mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-1.95 (m, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.77 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 7 4

6, 7-ジメトキシ-4- $\{N$ -メチル- N -[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}-2- $\{2$ -(E)-[4-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル)ビニル]キナゾリン (化合物 7 4)

実施例 7 3 と同様の方法により、実施例 7 2 で得られた 2- $\{2$ -(E)-[4-(2-ヒドロキシエトキシフェニル)ビニル]-6, 7-ジメトキシ-4- $\{N$ -メチル- N -[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン (180mg, 0.37mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.08ml, 1.1mmol)、ジメチルアミン水溶液 (40%, 3ml) から標記化合物 (99mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (s, 6H), 2.76 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H),

3.32-3.37 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.08-4.13 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.08 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.93 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.0Hz, 1H).

実施例 7 5

7-メトキシ-2-[2-(E)-(2-メトキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン(化合物75)

7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンとo-アニスアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-7-メトキシ-2-[2-(E)-(2-メトキシフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.92mmol)から実施例1と同様の方法によって、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16ml, 0.92mmol)およびN-メチルフェネチルアミン(0.54ml, 3.7mmol)を用いて標記化合物(117mg, 30%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.14-3.20 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.01-4.07 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 8H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.44 (d, J = 15.8Hz, 1H).

実施例 7 6

7-メトキシ-2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン(化合物76)

7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンと2,4-ジメトキシベンズアルデヒドから参考例1a次いで参考例2a

と同様の方法によって得られる 4-クロロ-7-メトキシ-2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]キナゾリン (300mg, 0.84mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15ml, 0.84mmol) および 2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (0.47ml, 3.4mmol) を用いて標記化合物 (339mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.06 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.95-8.28 (brt, 1H), 8.48 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H)

実施例 77

7-メトキシ-2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 77)

4-クロロ-7-メトキシ-2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]キナゾリン (実施例 76 参照, 300mg, 0.84mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15ml, 0.84mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.49ml, 3.4mmol) を用いて標記化合物 (377mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.14-3.19 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.6, 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.54 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 7 8

2 - [2 - (E) - (4 - エトキシフェニル) ビニル] - 7 - メトキシ - 4 - ピペリジノキナゾリン (化合物 7 8)

7 - メトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと 4 - エトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 2 - [2 - (E) - (4 - エトキシフェニル) ビニル] - 7 - メトキシキナゾリン (300mg, 0.88mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.15ml, 0.88mmol) およびピペリジン (0.35ml, 3.5mmol) を用いて標記化合物 (202mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.70-1.90 (m, 6H), 3.67-3.82 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.98 (dd, $J = 9.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 7 9

7 - メトキシ - 4 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジル) エチル] アミノ } - 2 - [2 - (E) - (2 - メチルフェニル) ビニル] キナゾリン (化合物 7 9)

7 - メトキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オンと *o* - トルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - [2 - (E) - (2 - メチルフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.97mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17ml, 0.97mmol) および 2 - (2 - メチルアミノエチル) ピリジン (0.54ml, 3.9mmol) を用いて標記化合物 (198mg, 50%) を得

た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.4Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.4Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 9.2, 2.3Hz, 1H), 7.07-7.22 (m, 7H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.26 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0Hz, 1H).

実施例 8 0

7-メトキシ-4-ジメチルアミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]キナゾリン(化合物80)

7-メトキシ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンとピペロニルアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと同様の方法によって得られる4-クロロ-7-メトキシ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]キナゾリン(300mg, 0.88mmol)から実施例1と同様の方法によって、50%ジメチルアミン水溶液(10ml, 0.11mol)を用いて標記化合物(0.30g, 98%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.37 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 5.99 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.04 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.91 (d, J = 15.7Hz, 1H).

実施例 8 1

2-[2-(E)-(2-メトキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン(化合物81)

2-メチル-6,7-メチレンジオキシキナゾリン-4(3H)-オンとo-アニスアルデヒドから参考例1a次いで参考例2aと

同様の方法によって得られる 4-クロロ-2-[2-(E)-(2-メトキシフェニル)ビニル]-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (300mg, 0.88mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15ml, 0.88mmol) および N-メチルフェネチルアミン (0.51ml, 3.5mmol) を用いて標記化合物 (312mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.12-3.20 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 9H), 7.71 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 8 2

2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-6,7-メチレンジオキシ-4-{N-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}キナゾリン (化合物 8 2)

2-メチル-6,7-メチレンジオキシキナゾリン-4 (3H)-オンと 2,4-ジメトキシベンズアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4-クロロ-2-[2-(E)-(2,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (300mg, 0.81mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14ml, 0.81mmol) および 2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン (0.45ml, 3.2mmol) を用いて標記化合物 (0.25g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.28-3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.04-4.10 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.29 (m, 5H), 7.55-7.63 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 8 3

4 - {N - メチル - N - [2 - (2 - ビリジル) エチル] アミノ} - 6, 7 - メチレンジオキシ - 2 - [2 - (E) - (2 - メチルフェニル) ビニル] キナゾリン (化合物 83)

2 - メチル - 6, 7 - メチレンジオキシキナゾリン - 4 (3H) - オンと o - トルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 6, 7 - メチレンジオキシ - 2 - [2 - (E) - (2 - メチルフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.92mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.16ml, 0.92mmol) および 2 - (2 - メチルアミノエチル) ビリジン (0.51ml, 3.7mmol) を用いて標記化合物 (304mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (s, 3H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.12 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 6.09 (s, 2H), 7.09-7.26 (m, 8H), 7.57 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H).

実施例 84

6, 7 - メチレンジオキシ - 2 - [2 - (E) - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - (N - メチルフェネチルアミノ) キナゾリン (化合物 84)

6, 7 - メチレンジオキシ - 2 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オンとビベロニルアルデヒドから参考例 1 a 次いで参考例 2 a と同様の方法によって得られる 4 - クロロ - 6, 7 - メチレンジオキシ - 2 - [2 - (E) - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] キナゾリン (300mg, 0.85mmol) から実施例 1 と同様の方法によって、N - メチルフェネチルアミン (0.73ml, 5.0mmol) を用いて標記化合物 (0.40g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.09-3.14 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 8H), 7.89 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 8 5

N-メチル-7- { 2 - [2 - (E) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - (N-メチルフエネチルアミノ) } キナゾリンカルボキサミド (化合物 8 5)

あるいは 7 - (N-メチルカルバモイル) - 2 - [2 - (E) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - (N-メチルフエネチルアミノ) キナゾリン (化合物 8 5)

実施例 3 2 と同様の方法で得られた 7-カルボキシ-2 - [2 - (E) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - (N-メチルフエネチルアミノ) キナゾリン (453mg, 1.00mmol) を塩化チオニル (10ml) に溶解し、80°C で 30 分還流した。反応液を濃縮後、残渣を 40% メチルアミン溶液 30ml に加えて、室温で 30 分攪拌した。不要のメチルアミンを減圧留去し、析出した沈殿を濾取し、標記化合物 (310mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 3H), 3.16 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.03 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 7.78 (dd, $J = 8.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 8 6

N-ベンジル-7- { 2 - [2 - (E) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - (N-メチルフエネチルアミノ) }

キナゾリンカルボキサミド (化合物 86)

あるいは 7-(N-ベンジルカルバモイル)-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 86)

実施例 32 と同様の方法で得られた 7-カルボキシ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (453mg, 1.00mmol) を塩化チオニル (10ml) に溶解し、80°C で 30 分還流した。反応液を濃縮後、残渣を別途調整したベンジルアミン (2.0mmol) のピリジン溶液 (20ml) に加えて、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜クロロホルム/メタノール=50/1) にて精製し、標記化合物 (160mg, 32%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.15 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.03 (t, J = 7.8Hz, 2H), 4.69 (d, J = 5.3Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.00 (d, J = 15.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 10H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.0Hz, 1H), 7.94 (d, J = 15.8Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0Hz, 1H).

実施例 87

7-アミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 87)

実施例 32 と同様の方法で得られた 7-{2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)}キナゾリンカルボン酸 (2.27g, 5.00mmol) を t-ブチルアルコール (20ml) に懸濁し、室温でトリエチルアミ

ン (0.764ml, 5.50mmol) とジフェニルホスホリルアジド (1.38g, 5.00mmol) を加え、100°Cで1晩還流した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン/酢酸エチル=1/1/2) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶させて、7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (300mg) を得た。得られた結晶を塩化メチレン (10ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (10ml) をゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をヘキサン/クロロホルムより再結晶させ、標記化合物 (341mg, 16%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.35 (brs, 2H), 3.13 (t, J = 7.3Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.16 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 9.3, 2.0Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.03 (d, J = 15.5Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.76 (dd, J = 9.3Hz, 1H), 8.01 (d, J = 15.5Hz, 1H).

実施例 88

7-アセチルアミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (化合物 88)

実施例 87 で得られた 7-アミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン (20mg, 0.047mmol) をピリジン (1.0ml) に溶解し、室温でアセチルクロリド (0.007ml, 0.1mmol) を加え、4時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、標記化合物 (12mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.00 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 5.79 (brs, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2$, 1.6Hz , 1H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.63 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 89

7-メタンスルホニルアミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン(化合物89)

実施例87で得られた7-アミノ-2-[2-(E)-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ビニル]-4-(N-メチルフェネチルアミノ)キナゾリン(20mg, 0.047mmol)をピリジン(1.0ml)に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド(0.008ml, 0.1mmol)を加え、4時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、標記化合物(15mg, 64%)を得た。

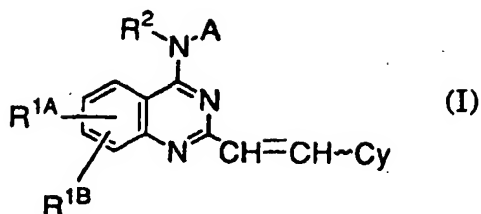
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.15 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.02 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9$, 1.3Hz , 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.76 (dd, $J = 9.2$, 2.0Hz , 1H), 7.83 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H).

産業上の利用可能性

本発明により、4-アミノキナゾリン誘導体を有効成分とするインスリン分泌促進剤および糖尿病治療剤を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)

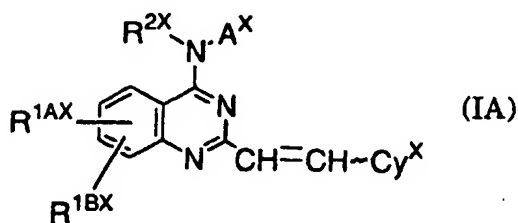


〔式中、 R^{1A} および R^{1B} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-NR^3R^4$ （式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素または低級アルキルを表す）、 $-NHCO R^5$ （式中、 R^5 は低級アルキルを表す）、 $-NH SO_2 R^6$ （式中、 R^6 は低級アルキルを表す）、 $-CONR^7R^8$ （式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって水素、低級アルキルまたはアラルキルを表す）、低級アルコシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1A} と隣接する R^{1B} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ （式中、 n は1または2を表す）を表し、 Cy は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^2 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルまたは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、 R^2 と A が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を表す〕で表される4-アミノキナゾリン誘導体またはその薬

理学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤。

2. 請求項1記載の4-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

3. 式 (IA)



[式中、 R^{1AX} および R^{1BX} は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)、 $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、低級アルコシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1AX} と隣接する R^{1BX} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は前記と同義である) を表し、① R^{1AX} および R^{1BX} がともに水素以外のとき、あるいは R^{1AX} が水素かつ R^{1BX} が $-NHCO R^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)、 $-NH SO_2 R^6$ (式中、 R^6 は前記と同義である)、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、低級アルコシカルボニル、カルボキシまたは低級アルカノイルを表すか、または R^{1AX} と隣接する R^{1BX} が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は前記と同義である) を表す場合：

Cy^x は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{2x} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A^x は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルまたは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、 R^{2x} と A^x が隣接する窒素原子といっしょになって置換もしくは非置換の複素環基を表し、

② R^{1Ax} および R^{1Bx} がともに水素を表すか、あるいは R^{1Ax} が水素かつ R^{1Bx} が低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたは $-NR^3 R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同義である) を表す場合：

i) Cy^x が置換フェニル [該置換フェニルは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシおよび $-NR^9 R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) から選ばれる同一または異なって 1～3 の基で置換され、かつそのうち少なくとも 1 つは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシまたは $-NR^9 R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) で置換される] またはフェニルを除く置換または非置換のアリ

ール [該置換アリールは、隣りあった置換基が一緒になった $-O(CH_2)_mO-$ (式中、 m は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシおよび $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) から選ばれる同一または異なって 1 ~ 3 の基で置換される] を表せば、

R^{2x} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A^x は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の複素環低級アルキルまたは置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表すか、 R^{2x} と A^x が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を表し、

ii) Cy^x が置換または非置換のフェニル (該置換フェニルは、非置換の低級アルキル、非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる同一または異なって 1 ~ 3 の基で置換される) を表せば、

R^{2x} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 A^x は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル低級アルキル、置換アラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の不飽和複素環低級アルキルを表す] で表される 4-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/505, C07D239/94, 417/04, 407/06 // (C07D417/04, 213:00, 239:00) (C07D417/04, 217:00, 239:00) (C07D407/06, 239:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/505, C07D239/94, 417/04, 407/06 // (C07D417/04, 213:00, 239:00) (C07D417/04, 217:00, 239:00) (C07D407/06, 239:00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LEE, Sung J. et al., Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl-and 2-Imidazolyl-quinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities, J. Med. Chem., 1995, Vol. 38, No. 18, pp.3547-3557	3 1, 2
X Y	WO, 97/15308, A1 (GYMOGENETICS INC.), 1 May, 1997 (01. 05. 97) (Family: none)	3 1, 2
X Y	JP, 47-2927, A (E.R. Squibb & Sons, Inc.), 14 February, 1972 (14. 02. 72) & DE, 2135172, A & US, 3753981, A & FR, 2100916, A	3 1, 2
X Y	JIANG, J.B. et al., Synthesis and Biological Evaluation of 2-Styrylquinazolin-4(3H)-ones, a New Class of Antimitotic Anticancer Agents Which Inhibit Tubulin Polymerization., J. Med. Chem., 1990, Vol. 33, No. 6, pp.1721-1728	3 1, 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 October, 1998 (26. 10. 98)

Date of mailing of the international search report
10 November, 1998 (10. 11. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03711

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and antimalarial activity of substituted 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-7-chloroquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1990, Vol. 24, No. 10, pp.48-52	3 1, 2
X Y	YAKHANTOV, L. et al., Synthesis and antileishmaniasis activity of 2-(2'-chlorostyryl)-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-7-chloroquinazoline diphosphate., 1987, Vol. 21, No. 1, pp.38-49	3 1, 2
X Y	FEDEEVA, N.I. et al., Investigation of the interaction of DNA with 2-styrylquinoline and 2-styrylquinazoline derivatives., Khim.-Farm. Zh., 1987, Vol. 21, No. 1, pp.5-8	3 1, 2
X Y	MOSKALENKO, N. Yu. et al., 4-Amino-2-styrylquinazolines-a new class of antiprotozoal drugs., Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol. 20, No. 4, pp.437-46	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and study of the anti-protozoal and antiinflammatory action of 2-(3,4-dimethoxystyryl)-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino) quinazoline and its chloro derivatives., Khim.-Farm. Zh., 1984, Vol. 18, No. 12, pp.1469-74	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and chemotherapeutic study of substituted 2-(δ -phenylbutadienyl)-4-aminoquinazolines and some of their 2-styrylquinazoline analogs., Khim.-Farm. Zh., 1982, Vol. 16, No. 8, pp.938-42	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and chemotherapeutic study of 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-4-aminoquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1982, Vol. 16, No. 2, pp.183-8	3 1, 2
X Y	EL ENANY, M. et al., 5-Styryl-s-triazolo [4,3-c]quinazolines., Pharmazie, 1981, Vol. 36, No. 1, p.62	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and antileishmaniasis activity of substituted 2-styrylquinazolines, Khim.-Farm. Zh., 1980, Vol. 14, No. 6, pp.40-3	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and antiinflammatory activity of substituted 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-6-nitro- and 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-6-aminoquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1980, Vol. 14, No. 2, pp.45-9	3 1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03711

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	BOTROS S. et al., Synthesis of Some 2-styrylquinazoline Derivatives Structurally Related to Certain Chemotherapeutic Agents, Pharmazie, 1978, Vol. 33, No. 10, pp.646-7	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and study of the antiviral activity of substituted 4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-2-styrylquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1978, Vol. 12, No. 11, pp.44-8	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and study of the antiinflammatory effect of 4-amino-2-styrylquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1977, Vol. 11, No. 10, pp.58-62	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G.P. et al., Synthesis and chemotherapeutic study of substituted 2-styryl-4-amino-6-methoxyquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1976, Vol. 10, No. 4, pp.62-6	3 1, 2
X Y	YOKHONTOV, L.N. et al., Synthesis and study of biological activity of substituted 4-amino-2-styrylquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1975, Vol. 9, No. 11, pp.12-18	3 1, 2
Y	JP, 61-100593, A (Sankyo Co., Ltd.), 19 May, 1986 (19. 05. 86) (Family: none)	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03711

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

317:00) (C07D407/06, 239:00, 319:00)

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

317:00) (C07D407/06, 239:00, 319:00)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/505, C07D239/94, 417/04, 407/06//
 (C07D417/04, 213:00, 239:00) (C07D417/04, 217:00, 239:00)
 (C07D407/06, 239:00, 317:00) (C07D407/06, 239:00, 319:00)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/505, C07D239/94, 417/04, 407/06//
 (C07D417/04, 213:00, 239:00) (C07D417/04, 217:00, 239:00)
 (C07D407/06, 239:00, 317:00) (C07D407/06, 239:00, 319:00)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)
 REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	LEE, Sung J. et al, Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl- and 2-Imidazolyl-quinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities, J. Med. Chem., 1995, Vol. 38, No. 18, pp. 3547-3557	3 1, 2
X Y	WO, 97/15308, A1 (GYMOGENETICS INC.) 01. 5月. 1997 (01. 05. 97) ファミリーなし	3 1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 10. 98

国際調査報告の発送日

10.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 47-2927, A (イー アール スクイブ アンド サ ンズ インコーポレーテッド) 14. 2月. 1972 (14. 02. 72) & DE, 2135172, A & US, 3753981, A & FR, 2100916, A	3 1, 2
X Y	JIANG, J. B. et al, Synthesis and Biological Evaluation of 2- Styrylquinazolin-4(3H)-ones, a New Class of Antimitotic Anti- cancer Agents Which Inhibit Tubulin Polymerization., J. Med. Chem., 1990, Vol. 33, No. 6, pp. 1721-1728	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and antimalarial activity of substituted 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)- 7-chloroquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1990, Vol. 24, No. 10, pp. 48-52	3 1, 2
X Y	YAKHANTOV, L. et al, Synthesis and antileishmaniasis activity of 2-(2'-chlorostyryl)-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)- 7-chloroquinazoline diphosphate., 1987, Vol. 21, No. 1, pp. 38- 49	3 1, 2
X Y	FEDEEVA, N. I. et al, Investigation of the interaction of DNA with 2-styrylquinoline and 2-styrylquinazoline derivatives., Khim.-Farm. Zh., 1987, Vol. 21, No. 1, pp. 5-8	3 1, 2
X Y	MOSKALENKO, N. Yu. et al, 4-Amino-2-styrylquinazolines-a new class of antiprotozoal drugs., Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol. 20, No. 4, pp. 437-46	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and study of the anti- protozoal and antiinflammatory action of 2-(3,4- dimethoxystyryl)-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino) quinazoline and its chloro derivatives., Khim.-Farm. Zh., 1984, Vol. 18, No. 12, pp. 1469-74	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and chemotherapeutic study of substituted 2-(δ -phenylbutadienyl)-4-aminoquinazolines and some of their 2-styrylquinazoline analogs., Khim.-Farm. Zh., 1982, Vol. 16, No. 8, pp. 938-42	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and chemotherapeutic study of 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-4- aminoquinazolines., Khim.-Farm. Zh., 1982, Vol. 16, No. 2, pp. 183-8	3 1, 2
X Y	EL ENANY, M. et al, 5-Styryl-s-triazolo[4,3-c]quinazolines., Pharmazie, 1981, Vol. 36, No. 1, p. 62	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and antileishmaniasis activity of substituted 2-styrylquinazolines, Khim.-Farm. Zh., 1980, Vol. 14, No. 6, pp. 40-3	3 1, 2

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and antiinflammatory activity of substituted 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-6-nitro- and 2-styryl-4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-6-aminoquinazolines., Khim. -Farm. Zh., 1980, Vol. 14, No. 2, pp. 45-9	3 1, 2
X Y	BOTROS S. et al, Synthesis of Some 2-styrylquinazoline Derivatives Structurally Related to Certain Chemotherapeutic Agents, Pharmazie, 1978, Vol. 33, No. 10, pp. 646-7	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and study of the antiviral activity of substituted 4-(δ -diethylamino- α -methylbutylamino)-2-styrylquinazolines., Khim. -Farm. Zh., 1978, Vol. 12, No. 11, pp. 44-8 pp.	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and study of the antiinflammatory effect of 4-amino-2-styrylquinazolines., Khim. -Farm. Zh., 1977, Vol. 11, No. 10, pp. 58-62	3 1, 2
X Y	ZHIKHAREVA, G. P. et al, Synthesis and chemotherapeutic study of substituted 2-styryl-4-amino-6-methoxyquinazolines., Khim. -Farm. Zh., 1976, Vol. 10, No. 4, pp. 62-6	3 1, 2
X Y	YOKHONTOV, L. N. et al., Synthesis and study of biological activity of substituted 4-amino-2-styrylquinazolines., Khim. -Farm. Zh., 1975, Vol. 9, No. 11, pp. 12-18	3 1, 2
Y	J P, 61-100593, A (三共株式会社) 19. 5月. 1986 (19. 05. 86) ファミリーなし	1, 2

